

## BREVET D'INVENTION

P.V. n° 915.841

N° 1.352.161

Classification internationale : A 61 k — C 07 d

**Procédé pour la préparation d'un nouveau composé, la N-(2'-guanidinoéthyl)-2-méthylpipéridine.** (Invention : Severina CODA, Vittorio Amedeo COLÒ, Alfredo GLAESSER et Claudio PASINI.)

Société dite : SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA résidant en Italie.

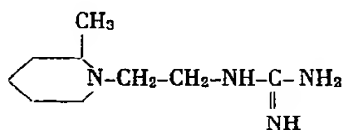
**Demandé le 19 novembre 1962, à 15<sup>h</sup> 7<sup>m</sup>, à Paris.**

Délivré par arrêté du 6 janvier 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 7 de 1964.)

(Demande de brevet déposée en Italie le 23 novembre 1961, sous le n° 21.033/61, au nom de la demanderesse.)

L'invention a pour objet un procédé de préparation d'un nouveau composé doué d'activité hypotensive. Plus particulièrement, il s'agit de préparer la N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine, qui est utile en thérapeutique comme hypotensif et qui répond à la formule structurale :



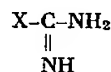
ainsi que ses sels formés par addition avec un acide organique ou minéral.

Les composés préparés par ce procédé ne font pas partie de l'invention en tant que composition pharmaceutiques ou remèdes.

Les dérivés de guanidine doués d'activité hypotensive sont bien connus dans la littérature et parmi ceux-ci on trouve déjà sur le marché le sulfate de guanéthidine ou de [2 - (octahydro - 1-azocinyl) - éthyl] - guanidine, décrit par Maxwell et al., dans *Experienta* 15, 1959, p. 267, et qui, en comparaison des autres hypotensifs, représente un progrès remarquable dans la thérapeutique de l'hypertension. En comparaison de la guanéthidine, le produit obtenu suivant le procédé de l'invention présente une plus grande activité hypotensive, une toxicité moindre, une assez bonne action spasmolytique intestinale, et il n'a pas d'effets secondaires comme les agents de nature réserpinique.

Le procédé objet de l'invention représente donc un nouveau progrès dans l'obtention de nouveaux médicaments hypotensifs. On prépare la N - (2'-guanidinoéthyl) - 2 - méthyl - pipéridine en condensant la N - (2' - aminoéthyl) - 2 - méthylpipéridine avec la cyanamide, avec un sel de celle-ci ou

avec un composé ou un sel d'un composé répondant à la formule structurale :

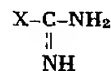


dans laquelle X est un substituant propre à réagir sur un groupe amine.

On isole ensuite la N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthyl - pipéridine ainsi obtenue, telle quelle ou sous la forme d'un sel d'addition formé avec un acide organique ou minéral.

Pour obtenir la N - (2' - aminoéthyl) - 2 - méthylpipéridine qui sert de point de départ au procédé de l'invention, on saponifie de préférence avec l'hydrazine la N - (2' - phthalimidoéthyl) - 2 - méthylpipéridine [donnée par la réaction de la 2-brométhylphthalimide sur la picoline - 2, suivie d'une hydrogénation de la N - (2' - phthalimidoéthyl) - 2 - méthylpyridine obtenue]. La condensation se fait dans un solvant qui peut être l'eau, un alcool tel que les alcools méthylique, éthylique, propylique, butylique tertiaire, un éther comme le dioxane, une cétone comme l'acétone ou la méthyl-éthylcétone ou un acide aliphatique inférieur comme l'acide acétique; on peut aussi opérer à la température ambiante, mais de préférence à chaud, en un temps qui varie de 3 à 10 heures.

Les composés répondant à la formule structurale :



dans laquelle X est un substituant propre à réagir sur un groupe amine, par exemple un groupe al-

coylthio, alcoyle ou pyrazolyle, peuvent être des S - alcoyl - isothiourées comme la S - méthyl - isothiourée ou des O - alcoyl - isourées comme l'O - méthyl - isourée, ou le 1 - guanyl - 3,5 - diméthylpyrazole, ou des sels formés par ces composés avec un acide minéral.

On isole la N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine sous forme de sel formé avec un acide minéral, par exemple de chlorhydrate, de bromhydrate, de nitrate, de sulfate, de phosphate ou de sel formé avec un acide organique, par exemple d'acétate, de propionate, de lactate, d'oxalate, de malonate, de benzoate, de phénylacétate, d'aminobenzoate, d'hydroxybenzoate, d'anthranilate, de salicylate, de benzènesulfonate, de naphthalène sulfonate, de toluène sulfonate ou de leurs analogues, par addition de l'acide correspondant au mélange réactionnel, ou bien on l'isole sous forme de base libre en traitant l'un des sels ci-dessus par un agent alcalin comme la soude, la potasse, le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium.

En réglant convenablement l'addition de l'acide minéral ou organique, on peut obtenir et séparer le sel neutre ou le sel basique.

Les sels du produit obtenu par le procédé de l'invention sont des poudres cristallines blanches, stables à la lumière et à la chaleur, solubles dans l'eau.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention, sans la limiter.

*Exemple 1.* — Sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

On chauffe pendant 20 heures 30 g de picoline-2 et 30 g de 2 - brométhylphtalimide à 140-150 °C. On chasse l'excès de picoline par distillation sous vide, on dilue le résidu avec 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, on filtre et on sèche.

Le bromure de N - (2' - phtalimidoéthyl) - 2 - méthylpyridine ainsi obtenu fond à 278-281 °C.

On dissout 15 g de ce composé dans un mélange comprenant 75 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique, 75 cm<sup>3</sup> d'eau et 75 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et on l'hydrogène à 40 atmosphères pendant 2 heures en présence de 0,5 g d'oxyde de platine. Après avoir filtré le catalyseur et évaporé les solvants, on reprend le résidu par l'éther et le méthanol de sorte que le bromhydrate de N - (2' - phtalimidoéthyl) - 2 - méthylpipéridine (point de fusion 266-270 °C) se sépare.

On le traite à froid par la potasse et l'éther, puis on l'extrait à plusieurs reprises par le même solvant.

On sèche l'extrait à l'éther sur du carbonate de potassium et on l'évapore sous vide; il reste un résidu formé de N - (2' - phtalimidoéthyl) - 2 - méthylpipéridine; on le chauffe au reflux pendant 2 heures avec 50 cm<sup>3</sup> d'alcool à 99,9 % et 2,2 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine, puis, après avoir ajouté

9 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, on chauffe encore pendant 4 heures.

Après avoir dilué avec un égal volume d'eau, on précipite la phtalhydrazine et on l'élimine par filtration.

On évapore le liquide jusqu'à siccité, on le fait réagir sur une solution concentrée de potasse et on l'extrait par l'éther jusqu'à épuisement.

On soumet le liquide éthéré à la distillation fractionnée, après l'avoir séché sur de la potasse. On obtient la N - (2' - aminoéthyl) - 2 - méthylpipéridine qui bout à 88-91 °C sous 18 mm de Hg. Rendement : 3 g.

A 1 g de ce produit dissous dans 4 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique aqueux à 75 %, on ajoute goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré, en refroidissant avec précaution de façon que le pH ne descende pas en dessous de 8-8,5. On ajoute 1,5 g de cyanamide et on chauffe 4 heures au reflux. On ajoute un peu plus d'acide sulfurique jusqu'à ce qu'on obtienne une légère réaction acide et on fait bouillir pendant 4 heures; il se sépare un précipité blanc formé de sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

On le refroidit, on le filtre et on le lave à l'alcool, puis on le dissout dans une petite quantité d'eau et on dilue avec de l'alcool pour purifier.

Le produit obtenu fond à 300-308 °C avec décomposition. Il contient 1 mole d'eau de cristallisation. Rendement : 1,25 g.

*Exemple 2.* — Sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

On dissout 5,5 g de N - (2' - aminoéthyl) - 2 - méthylpipéridine et 5,4 g de sulfate de S - méthylisothiourée dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau et 7 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique. On chauffe au reflux pendant 7-8 heures et pendant ce temps on observe un dégagement de méthylmercaptan. On ajoute alors de l'acide sulfurique 2N pour ajuster le pH à 6-5,5. Au point d'ébullition, on ajoute du charbon de bois, on filtre le mélange réactionnel, on l'évapore jusqu'à un petit volume et on dilue avec de l'alcool. Le sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine précipite; on le filtre et on le lave à l'alcool. Point de fusion : 300-308 °C (avec décomposition). Rendement : 7,5 g.

*Exemple 3.* — Sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

On effectue la préparation de la même façon que dans l'exemple 1, mais en remplaçant la cyanamide par le nitrate de 1 - guanyl - 3,5 - diméthylpyrazole; on obtient le sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

*Exemple 4.* — Sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

On effectue la préparation comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant l'alcool éthylique par

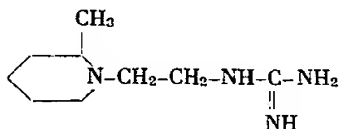
le dioxane; on obtient le sulfate de N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

*Exemple 5.* — N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine.

A partir du sulfate obtenu suivant les exemples précédents, on obtient la base libre, en traitant le sulfate par le carbonate ou le bicarbonate de sodium en solution aqueuse.

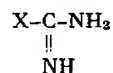
#### RÉSUMÉ

L'invention a pour objet un procédé de préparation d'un nouveau composé répondant à la formule structurale :



ainsi que des sels formés par addition d'acide organique ou minéral à ce composé, ce procédé étant caractérisé par les points suivants, considérés séparément ou en combinaison :

a. On fait réagir la N - (2' - aminoéthyl) - 2 - méthylpipéridine, en solution dans l'eau ou dans un solvant organique, sur la cyanamide, sur un sel de cyanamide, sur un composé ou un sel d'un composé répondant à la formule structurale :



dans laquelle X est un radical propre à réagir sur un groupe amine, et l'on sépare de façon connue la N - (2' - guanidinoéthyl) - 2 - méthylpipéridine ainsi obtenue, telle quelle ou sous forme de sel d'addition d'acide;

b. On fait réagir la N - (2' - aminoéthyl) - 2 - méthylpipéridine sur la S - méthyl - isothiourée;

c. On fait réagir la N - (2' - aminoéthyl) - 2 - méthylpipéridine sur la cyanamide;

d. On sépare le produit sous forme de sulfate.

Société dite :

**SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA**

Par procuration :

**KRASA, MANTELET & C<sup>ie</sup>**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**